

## SKIN CARE PREPARATION COMPOSITION

**Publication number:** JP2003095983 (A)

**Publication date:** 2003-04-03

**Inventor(s):** MIYAMOTO SONOKO; MARUYAMA MIYUKI +

**Applicant(s):** LION CORP +

**Classification:**

- **international:** **A61K47/10; A61K47/12; A61K47/32; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/32;** (IPC1-7): A61K47/10; A61K47/12; A61K47/32

- **European:**

**Application number:** JP20010288326 20010921

**Priority number(s):** JP20010288326 20010921

Abstract of **JP 2003095983 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin care preparation composition having excellent storage stability, improved shape or form retention, ready spreadability, excellent sense of use and excellent effectiveness. SOLUTION: This skin care preparation composition comprises a slightly water-soluble acidic medicine, an acrylic acid/alkyl methacrylate copolymer and at least one kind selected from an 8C aliphatic alcohol, a fatty acid and their derivatives. The slightly water-soluble acidic medicine is at least any one of suprofen, ketoprofen, glycyrrhetic acid, indomethacin and flurbiprofen. Preferably the content of the slightly water-soluble acidic medicine in the skin care preparation composition is 0.01-20 mass % and the content of the acrylic acid/alkyl methacrylate copolymer in the skin care preparation is 0.01-5 mass %.

.....  
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2003-95983  
(P2003-95983A)

(43)公開日 平成15年4月3日(2003.4.3)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K 47/32		A 6 1 K 47/32	4 C 0 7 6
47/10		47/10	
47/12		47/12	

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 9 頁)

(21)出願番号 特願2001-288326(P2001-288326)

(22)出願日 平成13年9月21日(2001.9.21)

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社  
東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72)発明者 宮本 園子

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 丸山 美由紀

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74)代理人 100107515

弁理士 廣田 浩一 (外1名)

Fターム(参考) 4C076 BB31 CC18 DD37 DD38 DD41  
DD50 EE09 FF36

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤組成物

(57)【要約】

【課題】 保存安定性に優れ、保型性が良好で塗布し易く使用感に優れ、有効性に優れた皮膚外用剤組成物の提供。

【解決手段】 水難溶性酸性薬物と、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体と、炭素数8以上の脂肪族アルコール、脂肪酸及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも1種とを、含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物である。水難溶性酸性薬物が、スプロフェン、ケトプロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、及び、フルルビプロフェンの少なくともいずれかである態様、水難溶性酸性薬物の、前記皮膚外用剤組成物における含有量が、0.01~20質量%である態様、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体の、前記皮膚外用剤組成物における含有量が、0.01~5質量%である態様等が好ましい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水難溶性酸性薬物と、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体と、炭素数8以上の脂肪族アルコール、脂肪酸及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも1種とを、含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、保型性が良く外観が良好で有効性に優れた皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、消炎鎮痛薬や湿疹薬等の皮膚外用剤に使用される抗炎症剤は、その多くが水難溶性であるため、エタノール等の溶剤、多量の油等に溶かす等の工夫し、製剤を得ていた。このような製剤に溶剤を多量に含ませる場合には、粘度調節が容易で使用感も良好になることから、カルボキシビニルポリマーが添加剤として多用されている。このカルボキシビニルポリマーを配合した製剤を得るには、適当な中和剤（アルカリ剤）を加え、カルボキシビニルポリマーを膨潤させて、使用する必要がある。又、カルボキシビニルポリマーは、他の塩の存在によって、粘度低下や析出等の外観変化を起こし易く、特に、酸性物質を配合すると中和剤であるアルカリ剤と塩を作り易いことから、これらの物質を配合できない等の問題があった。特に、カルボキシビニルポリマーを多量に配合するゲル剤において、酸性物質の影響を受け易いという問題があった。

【0003】例えば、医薬品の消炎鎮痛薬や湿疹薬等のゲル剤においては、有効成分の多くが酸性薬物であることから、製剤粘度が低くなり、液だれのため患部に塗布し難いという問題があった。又、用いる薬物によっては白濁や析出等が起き、ゲル剤を調製できない等の問題もあった。更に、カルボキシビニルポリマーは耐塩性が弱いので、皮膚に塗布した際に皮膚上の塩分と反応し、あか（よれ）が発生し、ゲルを保てなくなるという問題があった。このようなことから、カルボキシビニルポリマーを配合したゲル剤は、ゲル剤の利点である「有効成分の滞留性」が悪く、薬物有効性発現においても問題があった。従って、酸性薬物を配合し、液だれや析出等がなく、患部に塗布しやすく、有効性に優れた皮膚外用剤が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、保存安定性に優れ、保型性が良好で塗布し易く使用感に優れ、有効性に優れた皮膚外用剤組成物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

<1> 水難溶性酸性薬物と、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体と、炭素数8以上の脂肪族アルコール、脂肪酸及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも1種とを、含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物である。

【0006】又、本発明においては、以下の態様が好ましい。

<2> 水難溶性酸性薬物が、スプロフェン、ケトプロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、及び、フルルビプロフェンの少なくともいずれかである前記<1>に記載の皮膚外用剤組成物である。

<3> 水難溶性酸性薬物の、皮膚外用剤組成物における含有量が、0.01～20質量%である前記<1>又は<2>に記載の皮膚外用剤組成物である。

<4> アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体の、前記皮膚外用剤組成物における含有量が、0.01～5質量%である前記<1>から<3>のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物である。

<5> 炭素数8以上の脂肪族アルコールが、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、コレステロール、ステアシルアルコール、及び、セトステアシルアルコールの少なくともいずれかである前記<1>から<4>のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物である。

<6> 脂肪酸が、オレイン酸及びステアリン酸の少なくともいずれかである前記<1>から<5>のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物である。

<7> 脂肪酸誘導体が、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、及び、ミリスチン酸イソプロピルの少なくともいずれかである前記<1>から<6>のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物である。

【0007】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の皮膚外用剤組成物は、水難溶性酸性薬物と、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体と、炭素数8以上の脂肪族アルコール、脂肪酸及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも1種とを、含有し、必要に応じてその他の成分を含有する。

【0008】〔水難溶性酸性薬物〕前記水難溶性酸性薬物は、消炎鎮痛剤、抗炎症剤、角質溶解剤等の皮膚疾患治療及びケア等に有効な成分である。該水難溶性酸性薬物としては、例えば、トルフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、サザピリン、アルクロフェナク、スプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、アセメタシン、メチアジン酸、プロチジン酸、スリダク、アラノプロフェン、フェンチアザク、ジフルニサル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ジクロフェナクナトリウム、オキシフェンブタゾ

ン、ピロキシカム、フェルピナク、ブフェキサマク、サリチル酸グリコール、フェナセチンフェニルブタゾン、及び、トルメチンナトリウム等が挙げられる。これらの中でも、特に有効性が高い点で、スプロフェン、ケトプロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、及び、フルルビプロフェン等が好適である。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0009】前記水難溶性酸性薬物の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.01～20質量%が好ましく、0.1～10質量%がより好ましい。前記含有量が、0.01質量%未満であると、該水難溶性酸性薬物の効果が奏されないことがある一方、20質量%を超えると、刺激等が発現することがある。

【0010】〔アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体〕前記アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体は、水溶性ポリマーであり、アクリル酸とメタクリル酸アルキルの共重合体である。該メタクリル酸アルキルにおけるアルキル基の炭素数としては、6～50が好ましく、10～30がより好ましい。

【0011】前記アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体は、化粧品配合規格に収載されており、組成が合致する限り、総て好適に用いることができる。市販されている具体例（商品名）では、例えば、Carbopol 1382、Carbopol 1342、Carbopol ETD 2020、PEMULEN TR-1、PEMULEN TR-2（以上、BFGoodrich社製）、AQUPEC HV-501ER（住友精化（株）製）等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0012】前記アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.01～5質量%が好ましく、0.1～3質量%がより好ましい。前記含有量が、0.01質量%未満であると、塗布時に液ダレしやすい等の使用感が悪くなることがある一方、5質量%を超えると、製剤が固くなり、皮膚に塗布し難いことがある。

【0013】〔脂肪族アルコール、脂肪酸及び脂肪酸誘導体〕前記脂肪族アルコールにおける炭素数としては、8以上であることが必要であり、8～30が好ましく、10～22がより好ましく、12～18が更に好ましい。前記炭素数が、8未満であると、有効性が充分でないことがある。

【0014】前記脂肪族アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、エイコソニルアルコール、エライジルアルコール、リノレイルアルコール等の直鎖脂肪アルコール；コレステロール、ジヒドロコレステロール、フィトステロール、ラノリンアルコール等の環状脂肪アルコール；オクチルドデカノール、ヘキシルデカ

ノール、イソステアリルアルコール等の合成脂肪アルコール等；が挙げられる。これらの中でも、有効性を向上させる点で、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、コレステロール、ステアリルアルコール、及び、セトステアリルアルコール等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0015】前記脂肪酸における炭素数としては、炭素数8～30が好ましく、10～22がより好ましく、12～18が更に好ましい。前記炭素数が、8未満であると、有効性が充分でないことがある一方、30を超えると、べたつき感が発現し、使用感が悪くなったり、製造時に製剤に配合し難いことがある。

【0016】前記脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪酸；オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ウンデシレン酸等の不飽和脂肪酸；等が挙げられる。これらの中でも、有効性、使用感、及び、配合のしやすさ（溶解性）の点で、オレイン酸等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0017】前記脂肪酸誘導体としては、炭素数4～30の有機酸及び炭素数1～30のアルコールのエステルが好ましい。該脂肪酸誘導体としては、例えば、オレイン酸エチル、リノール酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル等の低級アルコール脂肪酸エステル；ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル等の高級アルコール脂肪酸エステル；乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル等の高級アルコールオキシ酸エステルトリイソステアリン酸グリセリル；トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリン、ジ（カプリル・カプリン酸）プロピレングリコール等の多価アルコール脂肪酸エステル等；が挙げられる。これらの中でも、使用感、有効性、及び、製剤の配合のしやすさ（溶解性）の点で、アジピン酸ジイソプロピル及びミリスチン酸イソプロピル等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0018】前記脂肪族アルコール、脂肪酸及び脂肪酸誘導体の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.005～50質量%が好ましく、0.01～30質量%がより好ましく、0.01～10質量%が更に好ましい。前記含有量が、0.005質量%未満であると、有効性が発揮できないことがある一方、50質量%を超えると、べたつきが発現する等、使用感が悪化することがある。

【0019】〔その他の成分〕前記その他の成分としては、水、溶解補助剤、水溶性高分子、薬物、油性成分、粉体、pH調整剤、キレート剤、色素、香料、防腐剤、清涼剤、等の各種公知の成分が総て好適に挙げられる。

【0020】—水—前記水としては、精製水、イオン交換水等のほか、常水等が好適に挙げられる。該水の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、30～75質量%が好ましく、35～60質量%がより好ましい。

【0021】—溶解補助剤—

前記皮膚外用剤組成物に含有させる水難溶性薬物は、水に対し難溶性であるため、溶解補助剤を用いるのが特に好ましい。前記溶解補助剤としては、例えば、炭素数1～4のアルコール、多価アルコール、及び、界面活性剤等が挙げられる。

【0022】前記炭素数1～4のアルコールとしては、メタノール、エタノール、各種変性アルコール（メタノール、グラニオール、ハアセチル蔗糖、10%安息香酸デナトリウムアルコール溶液等の変性アルコール）、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール等が挙げられる。これらの中でも、エタノール、ハアセチル蔗糖変性アルコール、及び、イソプロパノール等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0023】前記炭素数1～4のアルコールの、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、5～80質量%が好ましく、10～70質量%がより好ましく、20～60質量%が更に好ましい。前記含有量が、80質量%を超えると、皮膚刺激性が発現することがある。

【0024】前記多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン等；ショ糖、乳糖、マルトース、マンニトール、エリスリトール、キシリトール等の糖類及び糖アルコール；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上併用してもよい。

【0025】前記多価アルコールの、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.1～30質量%が好ましく、1～20質量%がより好ましい。前記含有量が、0.1質量%未満であると、薬物を溶解し難いことがある一方、30質量%を超えると、べたつきが発現する等、使用感が悪化することがある。

【0026】前記界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、及び、両性界面活性剤の何れも使用可能であるが、刺激性の点で、ノニオン界面活性剤及び両性界面活性剤が好ましい。

【0027】前記ノニオン界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリプロピレンアルキルエーテル等のエーテル系化合物；ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチ

レングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等のエステル系化合物；ポリオキシエチレンヒマシ油・硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン重合体等；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0028】前記両性界面活性剤としては、ラウリルジメチルベタイン等のアルキルベタイン、ヤシ油脂肪酸アミドプロピルベタイン等のアルキルアミドベタイン、アルキルスルホベタイン、イミダズリン等；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0029】前記アニオン界面活性剤としては、例えば、飽和高级脂肪酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルエーテルスルホン酸塩、アルキルエーテルスルホン酸塩等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0030】前記カチオン界面活性剤としては、塩化トリメチルアルキルアンモニウム等の4級アンモニウム塩、ジメチルアルキルアミン塩酸塩等のアルキルアミン塩等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0031】前記界面活性剤の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.01～10質量%が好ましく、0.05～5質量%がより好ましい。前記含有量が、0.01質量%未満であると、薬物を溶解し難いことがある一方、10質量%を超えると、べたつきが発現する等、使用感が悪化することがある。

【0032】—水溶性高分子—

前記水溶性高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルメロース、クロスカルメロース、メチルセルロース等のセルロース誘導体；部分 $\alpha$ 化澱粉等の加工澱粉；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、クロスボピドン、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム、グアーガム、ローカストビーンガム、プルラン、ゼラチン、ポリアクリル酸ナトリウム等；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0033】前記水溶性高分子の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、該皮膚外用剤組成物の設定粘度により適宜選択されるが、0.01～5質量%が好ましく、0.05～2質量%がより好ましい。前記含有量が、0.01質量%未満であると、粘度が低く、塗布時に液ダレすることがある一方、5質量%を超えると、固くなり過ぎ、塗布し難いことがある。

【0034】—薬物—

前記水難溶性酸性薬物のほか、本発明の皮膚外用剤組成物には、鎮痒剤、抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、血行促

進剤、殺菌剤、抗菌剤、抗真菌剤、鎮痛剤、等の薬物を適宜用いることができる。

【0035】前記鎮痒剤としては、クロタミトン等が挙げられる。前記抗ヒスタミン剤としては、ジフェンヒドラミン及びその塩、クロルフェニラミン及びその塩等が挙げられる。前記局所麻酔剤としては、アミノ安息香酸エチル、リドカイン及びその塩、ジブカイン及びその塩等が挙げられる。前記血行促進剤としては、ノニル酸ワニリルアミド、カプサイシン、トウガラシ、酢酸トフェロール等が挙げられる。前記殺菌剤としては、アクリノール、イソプロピルメチルフェノール、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、フェノール、レゾルシン、イオウ等が挙げられる。

【0036】前記抗菌剤としては、スルファジアジン、スルフイソミジン、ホモスルファミン等のサルファ剤等が挙げられる。前記抗真菌剤としては、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、シクロピロックス、オラミン、クロトリマゾール、ピロリニトリン等が挙げられる。前記鎮痛剤としては、サリチル酸メチル、アスピリン、アミノピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド等が挙げられる。前記角質軟化剤としては、尿素、グリセリン等が挙げられる。前記ビタミン類としては、アスコルビン酸、塩酸ピリドキシン等の水溶性ビタミン類、トコフェロール、酢酸トコフェロール、パルミチン酸、レチノール、ビタミンA油等の油溶性ビタミン類等が挙げられる。前記ムコ多糖類としては、ヘパリン類似物質やコンドロイチン硫酸ナトリウム等が挙げられる。

【0037】前記酸性アミノ酸としては、グリシン、アラニン等の中性アミノ酸、トリプトファン、フェニルアラニン等の芳香性アミノ酸、ヒスチジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等が挙げられる。これらの薬効成分は、1種単独で使用してもよく2種以上を併用してもよい。配合量は、各薬物の適切な配合量として用いる。

#### 【0038】-油性成分-

前記油性成分としては、例えば、流動パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジメチルシクロポリシロキサン等のシリコン油類；ミツロウ等のロウ類；ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム等の金属石鹸類；等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく2種以上を併用してもよい。

【0039】前記油性成分の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.05～50質量%が好ましく、0.1～30質量%がより好ましい。前記含有量が、0.05質量%未満であると、油性成分によるバリア効果が充分でないことがある一方、50質量%を超えると、べたつきが発現する等、使用感が悪化することがある。

#### 【0040】-粉体-

前記粉体としては、無機粉体、有機粉体等が挙げられる。該無機粉体としては、タルク、カオリン、ベントナイト及びケイ酸アルミニウムマグネシウム等の層状珪酸；塩鉱物、酸化チタン、酸化亜鉛等；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。前記有機粉体としては、ナイロン、シリカ、ポリメタクリル酸メチル等の球状粉体；ポリエチレンビーズ、セルロース粉末、スターチ等；が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

#### 【0041】-pH調整剤-

前記本発明の皮膚外用剤組成物は、pH3～8に調整するのが好ましく、pH4～7に調整するのがより好ましい。pH3～8に調整するには、pH調整剤を用いるのが好ましい。該pH調整剤としては、例えば、塩酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸；乳酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等の各種アミン類；リン酸水素カリウム、リン酸水素ナトリウム等のリン酸塩；クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム等の有機塩類；等が挙げられる。これらの中でも、ジイソプロパノールアミン及びトリエタノールアミンは、酸性薬物を用いた場合のpH安定性が良好であるため、特に好ましい。前記pH調整剤の含有量は、設定pHにより適宜選択することができる。

#### 【0042】-キレート剤-

前記キレート剤としては、エデト酸類、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、グルコン酸塩等が挙げられる。

#### 【0043】-色素-

前記色素としては、酸性染料、塩基性染料、酸化染料等が挙げられる。

#### 【0044】-香料-

前記香料としては、ペパーミント油、スベアミント油、ハッカ油、ユーカリ油、ジャスミン油、ラベンダー油、レモン油、オレンジ油、ライム油、マンダリン油、ローズ油、ローズマリー油等の植物性香料；モノテルペン類、ジテルペン類、セスキテルペン類等の合成香料；等が挙げられる。具体的には、メントール、ボルネオール、ゲラニオール、リナロール、シトロネロール、ネロール、リモネン、ピネン、カンフェン、シトラール、シトロネラール、シネオール、クルクメン、ヒノキ酸、ヒノキオール、フィトール等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

#### 【0045】-防腐剤-

前記防腐剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、安息香酸類、パラベン類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸及びその塩類；デヒドロ酢酸及びその塩類；ホウ酸、ホウ砂、サリチル酸及びその塩

類等；エデト酸及びその塩類等；クエン酸及びその塩類等；が挙げられる。これらの中でも、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム、クエン酸及びその塩類等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

【0046】前記防腐剤の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.01～50質量%が好ましく、0.02～30質量%がより好ましく、0.05～10質量%が更に好ましい。前記含有量が、0.01質量%未満であると、防腐剤の効果が弱いことがある一方、50質量%を超えると、刺激が発現することがある。

#### 【0047】—清涼化剤—

前記清涼化剤としては、1-メントール、メントール誘導体、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ケイヒ油、ボルネオール、ウイキョウ油、ミント等が挙げられる。これらの中でも、清涼感が強い等の点で、1-メントール、ハッカ油、及び、カンフル等が好ましい。

【0048】前記清涼化剤の、前記皮膚外用剤組成物における含有量としては、0.001～10質量%が好ましく、0.01～5質量%がより好ましい。前記含有量が、0.001質量%未満であると、清涼感が弱いことがある一方、10質量%を超えると、刺激が発現することがある。

【0049】＜皮膚外用剤組成物の粘度＞前記本発明の皮膚外用剤組成物の粘度（25℃）としては、1～100000mPa・sが好ましく、1000～80000mPa・sがより好ましく、10000～60000mPa・sが更に好ましい。前記皮膚外用剤組成物の粘度が、1mPa・s未満であると、塗布時に液ダレが起こり、塗布し難いことがある一方、100000mPa・sを超えると、粘度が高く塗布し難いことがある。

【0050】その他、前記本発明の皮膚外用剤組成物を収容する容器の材質としては、特に制限はないが、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレン（高密度ポリエチレン：HDPE、低密度ポリエチレン：LDPE）、ガラス、ポリスチレン、エパール、アルミ等の金属類等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を併用して

#### —評価—

- ・保型性が良好で塗布し易く使用感が良好である・・・◎
- ・保型性、塗布し易さ、使用感、何れも特に問題無い・・・△
- ・保型性が悪く、塗布し難いため使用感が悪い・・・×

【0058】＜＜有効性＞＞実施例1～6及び比較例1～2で得られた各皮膚外用剤組成物0.2gを、ウィスター系ラット（日本チャールズ・リバー）雄、6週令の右足に塗布した。5時間後に、1%カラゲニン（LAMBACARRAGEEN、Minsei Rikagaku Co）溶液、対照として生理食塩水を各々0.1ml右足皮下に注射してから、直ちに容積測定装置

もよい。前記容器の形状としては、チューブ、ボトル、缶、ジャー等が挙げられる。

【0051】前記容器に収容する際の剤型としては、特に制限はないが、ローション剤、乳液剤、ジェル剤、ジェルローション剤、軟膏剤、クリーム剤等が好適に挙げられる。

【0052】以上説明した本発明の皮膚外用剤組成物は、医薬品、医薬部外品、化粧品等を始め、各種の用途に好適に利用可能である。

#### 【0053】

【実施例】以下、本発明の皮膚外用剤組成物を具体的な実施例を示して説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。尚、表1中、各組成の数値は、質量%単位の数値を表す。

（実施例1～6、比較例1～2）常法に従い、皮膚外用剤組成物の一般的なpHであるpH4～9の各皮膚外用剤組成物を調製し、ポリエチレンチューブに充填した。得られた皮膚外用剤組成物における組成を、表1に示す。

【0054】＜評価＞実施例1～6及び比較例1～2で得られた各皮膚外用剤組成物について、以下に示すように各評価を行なった。結果を表1に示す。

【0055】＜＜保存安定性＞＞実施例1～6及び比較例1～2で得られた皮膚外用剤組成物を、透明なガラス容器内に収納し、初期の外観、50℃及び5℃の各温度で1ヵ月間保存した後の外観を観察し、下記評価基準に従って評価した。結果を表1に示す。尚、下記評価基準において、「○」以上が本発明において良好なレベルである。

#### 【0056】—評価基準—

- ・外観上、透明である・・・◎
- ・外観上、ほぼ透明である（若干半透明である）・・・○
- ・外観上、極薄く白濁している・・・△
- ・外観上、白濁している・・・×

【0057】＜＜使用感＞＞室温20℃湿度65%の恒温室において、実施例1～6及び比較例1～2で得られた各皮膚外用剤組成物を、10名の被験者の膝に塗布し、下記評価基準に従い使用感を評価した。尚、下記評価基準において、「△」以上が良好なレベルである。

（Ugo Basile社）で測定し、下記の式より、浮腫率及び抑制率を算出し、下記評価基準により有効性を評価した。結果を表1に示す。

#### 【0059】

浮腫率：E（%）＝（Vt－Vn）／Vn×100  
Vt：カラゲニン注射後の足趾容積  
Vn：生理食塩水の足趾容積

【0060】

抑制率:  $I(\%) = (E_c - E_t) / E_c \times 100$ E<sub>t</sub>: 皮膚外用剤組成物群の浮腫率E<sub>c</sub>: 対照群の浮腫率

【0061】—評価—

・抑制率が60%以上である・・・◎

・抑制率が50%以上である・・・●

・抑制率が40%以上である・・・○

・抑制率が30%以上である・・・△

・抑制率が30%未満である・・・×

【0062】

【表1】

	実1	実2	実3	実4	実5	実6	比1	比2
ケトプロフェン	3.0	1.0	—	—	—	—	3.0	3.0
インドメタシン	—	—	1.0	—	—	—	—	—
スプロフェン	—	—	—	1.0	—	—	—	—
グリチルレチン酸	—	—	—	—	0.2	—	—	—
フルビプロフェン	—	—	—	—	—	0.5	—	—
アクリル酸・メタクリル酸 アルキル共重合体(BF Goodrich社製 Carbo pol 1382)	2.0	1.0	1.0	1.0	0.8	1.5	—	2.0
カルボキシビニルポリ マー(BFGoodrich社製 Carbopol 980)	—	—	—	—	—	—	2.0	—
オレイン酸	0.8	0.8	—	—	0.8	0.8	0.8	—
オレイルアルコール	—	—	0.8	0.8	0.8	0.8	—	—
グリセリン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
エタノール	25.0	25.0	35.0	25.0	30.0	30.0	25.0	25.0
イソプロパノール	10.0	10.0	15.0	10.0	—	10.0	10.0	10.0
ジブチルヒドロキシトルエ ン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ジイソプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
保存安定性・初期	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	△
保存安定性 5℃/1ヵ月	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	△
保存安定性 60℃/1ヵ月	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	△
使用感	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×
有効性	◎	●	●	●	○	●	○	△

【0063】(実施例7—筋肉痛用ゲル) 下記組成の皮

膚外用剤組成物(消炎鎮痛ゲル(粘度: 18000mP

—組成—

a・s)) を、ポリエチレンチューブに収納した。

(単位; g/100g)

- ・ケトプロフェン・・・・・・・・・・・・・・・・・・3.0
- ・1-メントール・・・・・・・・・・・・・・・・・・3.0
- ・1、3-ブチレンジグリコール・・・・・・・・・・15.0
- ・オレイン酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.8
- ・オレイルアルコール・・・・・・・・・・・・・0.2
- ・エタノール・・・・・・・・・・・・・・・・・・30.0
- ・イソプロピルアルコール・・・・・・・・・・・・・15.0
- ・ヒドロキシプロピルセルロース・・・・・・・・・・0.5
- ・ジブチルヒドロキシトルエン・・・・・・・・・・0.05
- ・ジイソプロパノールアミン・・・・・・・・・・・・・0.5
- ・アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体・・2.0
- (住友精化社製 HV501ER)
- ・精製水・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・残部



【0064】(実施例8-肩こり用ゲル) 下記組成の皮膚外用剤組成物(ゲル(粘度: 13000mPa・s))を、アルミラミネートチューブに収納した。

(単位; g/100g)

—組成—

- ・インドメタシン・・・・・・・・・・1.0
- ・アジピン酸ジイソプロピル・・・・・・・・・・3.0
- ・1-メントール・・・・・・・・・・3.0
- ・プロピレングリコール・・・・・・・・・・5.0
- ・ハアセチル蔗糖変性アルコール・・・・・・・・・・30.0
- ・イソプロピルアルコール・・・・・・・・・・10.0
- ・ヒドロキシプロピルメチルセルロース・・・・・・・・・・0.3
- ・ジブチルヒドロキシトルエン・・・・・・・・・・0.05
- ・ジイソプロパノールアミン・・・・・・・・・・0.5
- ・アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体・・・・・・・・・・1.5
- (BFGoodrich社製Carbopol 1342)
- ・精製水・・・・・・・・・・残部

【0065】(実施例9-湿疹用ゲル) 下記組成の皮膚外用剤組成物(ゲル(粘度: 10000mPa・s))を、ポリエチレンラミネートチューブに収納した。

(単位; g/100g)

—組成—

- ・スプロフェン・・・・・・・・・・0.5
- ・1,3-ブチレングリコール・・・・・・・・・・10.0
- ・日局エタノール・・・・・・・・・・30.0
- ・オレイン酸・・・・・・・・・・0.2
- ・クロタミトン・・・・・・・・・・5.0
- ・プロピレングリコール・・・・・・・・・・3.0
- ・トリイソプロパノールアミン・・・・・・・・・・0.5
- ・アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体・・・・・・・・・・1.0
- (BFGoodrich社製Carbopol ETD2020)
- ・精製水・・・・・・・・・・残部

【0066】(実施例10-関節痛用ゲルローション) 下記組成の皮膚外用剤組成物(消炎鎮痛ゲル(粘度: 5000mPa・s))を、ポリプロピレン製ボトルに収納した。

(単位; g/100g)

- ・フルルビプロフェン・・・・・・・・・・0.5
- ・1-メントール・・・・・・・・・・1.0
- ・プロピレングリコール・・・・・・・・・・5.0
- ・エタノール・・・・・・・・・・30.0
- ・ベヘニルアルコール・・・・・・・・・・0.05
- ・ミリスチン酸イソプロピル・・・・・・・・・・0.01
- ・イソプロピルアルコール・・・・・・・・・・15.0
- ・ヒドロキシエチルセルロース・・・・・・・・・・0.2
- ・ジブチルヒドロキシトルエン・・・・・・・・・・0.05
- ・トリエタノールアミン・・・・・・・・・・0.5
- ・アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体・・・・・・・・・・0.8
- (住友精化社製 HV501ER)
- ・香料(ラベンダー油)・・・・・・・・・・微量
- ・精製水・・・・・・・・・・残部

【0067】(実施例11-腰痛用クリーム) 下記組成の皮膚外用剤組成物(ゲル(粘度: 13000mPa・s))を、アルミラミネートチューブに収納した。

(単位; g/100g)

- ・ インドメタシン . . . . . 1. 0
- ・ 1-メントール . . . . . 3. 0
- ・ スクワラン . . . . . 5. 0
- ・ ノニル酸ワニルアミド . . . . . 0. 02
- ・ セトステアリアルアルコール . . . . . 6. 0
- ・ アジピン酸ジイソプロピル . . . . . 3. 0
- ・ ベンジルアルコール . . . . . 1. 0
- ・ モノステアリン酸グリセリン . . . . . 2. 0
- ・ モノオレイン酸ポリオキシエチレン . . . . . 2. 0
- ・ ソルビタン (20E. O.)  
    ジイソプロパノールアミン . . . . . 0. 5
- ・ アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 . . . . . 0. 8  
    (BFGoodrich社製Carbopol 1382)
- ・ 精製水 . . . . . 残部

【0068】実施例7～11で得られた各皮膚外用剤組成物について、実施例1～6及び比較例1～2と同様に、各評価を行なったところ、保存安定性、使用感、及び、有効性、共に、実施例1と同様の優れた結果が得られた。

【0069】

【発明の効果】本発明によれば、保存安定性に優れ、保型性が良好で塗布し易く使用感に優れ、有効性に優れた皮膚外用剤組成物を提供することができる。